

达比加群酯在冠心病 PCI 合并心房颤动高出血风险患者抗栓治疗中的作用

杨蕾, 杜秋红

(沈阳医学院附属第二医院心血管内科, 辽宁省沈阳市 110002)

[关键词] 达比加群酯; 华法林; 冠心病; PCI; 心房颤动; 高出血风险

[摘要] **目的** 探讨达比加群酯在冠心病 PCI 合并心房颤动高出血风险患者抗栓治疗中的疗效及安全性研究。**方法** 选择冠心病冠状动脉介入治疗(PCI)合并心房颤动高出血风险患者 140 例,随机分为达比加群酯组和对照组。两组 PCI 开始至术后 4 周,均给予三联抗血栓药物治疗,术后 4 周~12 月给予双联抗血栓药物治疗。其中达比加群酯组给予达比加群酯治疗,对照组给予华法林治疗。比较两组患者 PCI 前后的血小板计数、凝血功能、肝功能、肾功能,同时观察出血事件及血栓栓塞事件。**结果** 两组血小板计数、血浆 D 二聚体、纤维蛋白原(FIB)、肝功能、肾功能治疗前后比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗后与治疗前比较,活化部分凝血酶原时间(APTT)均升高;与对照组比较,达比加群酯组升高更显著($P<0.05$)。两组治疗后与治疗前比较,国际标准化比值(INR)均升高;与达比加群酯组比较,对照组升高更显著,且维持在达标水平(2.0~3.0)($P<0.05$)。与对照组比较,达比加群酯组患者出血事件及血栓栓塞事件的发生率明显低于对照组($P<0.05$)。**结论** 对于冠心病 PCI 合并心房颤动高出血风险患者抗栓治疗中,抗血小板药物联合达比加群酯治疗,与华法林比较,能更有效预防血栓栓塞事件,同时显著降低出血事件的发生率。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Effect of dabigatan ester on antithrombotic therapy in coronary heart disease patients with PCI combined with atrial fibrillation and high bleeding risk

YANG Lei, DU Qiuhong

(Department of Cardiovascular Medicine, the Second Affiliated Hospital of Shenyang Medical College, Shenyang, Liaoning 110002, China)

[KEY WORDS] dabigatan ester; warfarin; coronary heart disease; percutaneous coronary intervention; atrial fibrillation; high bleeding risk

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the efficacy and safety of dabigatan ester in antithrombotic therapy in coronary heart disease patients with percutaneous coronary intervention (PCI) combined with atrial fibrillation and high bleeding risk. **Methods** A total of 140 coronary heart disease patients with PCI combined with atrial fibrillation and high bleeding risk who had been admitted to the Second Affiliated Hospital of Shenyang Medical College from May 2016 to October 2018 were enrolled. The patients were randomly divided into the dabigatan ester group and the control group. Both groups of patients were treated with triple antithrombotic drugs from the beginning of PCI to 4 weeks after surgery, and then changed to double antithrombotic drugs until 12 months after surgery, in which the dabigatan ester group was given dabigatan ester and the control group was given warfarin. The platelet count, coagulation function, liver function and renal function were compared between the two groups of patients before and after PCI. The bleeding and thromboembolic events were observed simultaneously. **Results** There were no significant differences in platelet count, plasma D-dimer, fibrinogen (FIB), liver function, and renal function between the two groups before and after treatment ($P>0.05$). Activated partial thromboplastin time (APTT) was increased after treatment in both groups. Compared with the control group, the increase of APTT after treatment was more significant in the dabigatan ester group and the difference was statistically

[收稿日期] 2019-05-25

[修回日期] 2019-10-24

[基金项目] 沈阳医学院青年基金项目(20192050)

[作者简介] 杨蕾, 硕士, 副主任医师, 研究方向为冠心病防治, E-mail 为 80983414@qq.com。

significant($P<0.05$). International normalized ratio (INR) was increased in both groups after treatment. Compared with the dabigatan ester group, the increase of INR after treatment in the control group was more significantly obvious ($P<0.05$), and the level of INR remained at the standard level(2.0~3.0). The incidence of bleeding events and thromboembolic events in the dabigatan ester group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** During the antithrombotic therapy for coronary heart disease patients with PCI combined with atrial fibrillation and high bleeding risk, antiplatelet drugs combined with dabigatan ester, compared with warfarin, can more effectively prevent thromboembolism events, and significantly reduce the incidence of hemorrhage events.

随着中国人口老龄化,心房颤动的发生率逐年增加,脑卒中是心房颤动最严重的并发症之一^[1],非瓣膜性心房颤动患者脑卒中发生率是正常人的5.6倍^[2],致残致死率高,需积极抗凝治疗。冠心病PCI治疗的患者,术后需双联抗血小板治疗,在大大降低支架内血栓及再狭窄形成风险的同时,出血风险也显著升高;而冠心病PCI合并心房颤动的患者术后则需要三联抗栓治疗^[3],出血风险进一步增加。目前国内外有很多研究关于冠心病PCI合并心房颤动患者的抗栓治疗,但对于同时合并高出血风险的患者,抗凝药物及抗血小板药物如何联合应用,才能安全而且有效降低血栓栓塞和出血风险,目前仍无确切的定论,本文就此做一初步观察,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选择2016年1月至2018年5月于本院就诊的冠心病PCI合并心房颤动(非瓣膜性)高出血风险患者140例,随机均分为达比加群酯组(70例)和对照组(70例),两组基线资料比较均无统计学意义。本研究已经获得沈阳医学院附属第二医院伦理委员会批准。

纳入标准:(1)心房颤动(非瓣膜性);(2)房颤血栓危险度评分(CHA₂DS₂-VASc评分) ≥ 2 分;(3)出血风险评分(HAS-BLED评分) ≥ 3 分;(4)冠心病诊断明确,同时需行PCI;(5)均自愿签署知情同意书。

排除标准:(1)对华法林或达比加群酯过敏;(2)近期有严重出血史(包括消化道出血、脑出血等);(3)有严重肝功能、肾功能障碍;(4)瓣膜性心房颤动;(5)不能监测国际标准化比值(INR)。

1.2 CHA₂DS₂-VASc评分和HAS-BLED评分标准

CHA₂DS₂-VASc评分:充血性心力衰竭(1分);高血压(1分);年龄 >75 岁(2分);糖尿病(1分);既往卒中史(2分);有心血管疾病,包括既往心肌梗

死、外周动脉疾病、有主动脉斑块等(1分);年龄65~74岁(1分);女性(1分)。

HAS-BLED评分:高血压(收缩压 >160 mmHg)(1分);异常的肝肾功能(1分);卒中(1分);出血(1分);INR值不稳定(1分);年龄 >65 岁(1分);联合应用药物,如抗血小板药、非甾体类抗炎药物等(1分);饮酒(1分)。

1.3 治疗方法

两组患者PCI开始至术后4周,均给予三联抗血栓药物治疗,术后4周~12月均给予双联抗血栓药物治疗。

两组患者行PCI前均首先给予双联抗血小板药物:负荷剂量给予阿司匹林300 mg口服(拜耳医药保健有限公司生产,国药准字J20080078)+氯吡格雷300~600 mg口服(赛诺菲制药有限公司生产,国药准字J20130083)。维持剂量每天给予阿司匹林100 mg口服+氯吡格雷75 mg口服至术后4周。术后4周~12月仅每天给予氯吡格雷75 mg口服。

同时,根据患者情况,积极控制血压、血糖、血脂,积极给予ACEI或ARB、 β 受体阻滞剂、他汀类药物、硝酸酯类药物。

达比加群酯组入组即开始给予达比加群酯(110 mg,每天2次口服,上海勃林格殷格翰药业有限公司生产,国药准字J20130064)至术后12月。对照组入组即开始给予华法林(齐鲁制药有限公司生产,国药准字H37021314)每天1次口服,调整剂量维持INR在2.0~3.0之间,至术后12月。同时两组随访12月。

试验终点:患者发生心肌梗死溶栓治疗临床试验(Thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)大出血。TIMI大出血的定义为颅内出血,Hgb下降 >5 g/dL,或Hct下降 $>15\%$ 。TIMI轻微出血的定义为Hgb下降3~5 g/dL,或Hct下降9%~15%,同时发现出血部位如血尿、呕血、血肿、腹膜后出血,或未发现出血部位且Hgb减少 >4 g/dL。

1.4 观察指标

分别记录两组患者治疗前及治疗后1月、6月、

12 月的小血小板计数、凝血功能、肝功能、肾功能,同时随访 12 月,记录出血事件及血栓栓塞事件。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件包检测本研究数据,对资料进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验,组内比较行配对 t 检验,计数资料用率表示,组间比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 达比加群酯组及对照组基线资料比较

两组患者性别、年龄、高血压、高脂血症、糖尿病、吸烟史、冠心病家族史、肌酐清除率、CHA2DS2-VASc 评分、HAS-BLED 评分比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 1)。

表 1. 两组患者基线资料比较

Table 1. Comparison of baseline data between two groups

项目	对照组	达比加群酯组	χ^2/t	P
男/女(例)	32/38	39/31	1.4	0.237
年龄(岁)	64.8±13.7	68.5±11.3	4.207	0.352
高血压[例(%)]	40(57.1)	36(51.4%)	0.461	0.497
高脂血症[例(%)]	39(55.7)	43(61.4)	0.471	0.493
糖尿病[例(%)]	33(47.1)	31(44.3)	0.115	0.734
吸烟史[例(%)]	27(38.6)	22(31.4)	0.785	0.376
冠心病家族史[例(%)]	19(27.1)	15(21.4)	0.622	0.435
肌酐清除率(%)	59.6±10.2	65.6±8.8	5.674	0.341
CHA2DS2-VASc 评分	3.5±1.3	3.4±1.2	1.872	0.164
HAS-BLED 评分	4.9±1.5	4.6±1.6	2.765	0.217

2.2 达比加群酯组和对照组血小板计数及凝血功能比较

两组患者治疗前及治疗后 1 月、6 月、12 月血小板计数、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、血浆 D 二聚体比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组活化部分凝血酶原时间(APTT)与治疗前比较,治疗后均升高,与对照组比较,达比加群酯组升高更显著,是对照组的 1.48 倍 ($P < 0.05$);两组组内比较,治疗 6 月、12 月与治疗 1 月相比,差异无统计学意义。两组国际标准化比值(INR)与治疗前比较,治疗后均

升高,与达比加群酯组比较,对照组升高更显著,是达比加群酯组的 1.66 倍,且维持在达标水平(2.0 ~ 3.0) ($P < 0.05$);两组组内比较,治疗 6 月及 12 月与治疗前 1 月相比,差异无统计学意义(表 2)。

表 2. 两组患者血小板计数及凝血功能的比较

Table 2. Comparison of platelet count and coagulation function between two groups

项目	对照组	达比加群酯组	χ^2/t	P
血小板计数($10^9/L$)				
治疗前	248±78	233±63	4.935	0.325
治疗 1 月	218±62	200±56	2.752	0.262
治疗 6 月	196±43	188±62	3.452	0.198
治疗 12 月	185±57	163±48	4.245	0.217
血浆 D 二聚体(mg/L)				
治疗前	1.46±1.60	1.25±1.82	5.983	0.573
治疗 1 月	1.15±1.22	1.03±1.33	2.576	0.487
治疗 6 月	0.97±0.98	0.75±1.14	3.654	0.176
治疗 12 月	0.79±1.26	0.67±1.23	4.981	0.352
FIB(g/L)				
治疗前	3.96±1.65	3.68±1.23	4.875	0.176
治疗 1 月	3.34±1.90	3.23±0.98	5.987	0.478
治疗 6 月	3.03±0.99	2.94±1.06	3.231	0.675
治疗 12 月	2.64±1.23	2.88±1.45	4.874	0.152
INR				
治疗前	1.54±0.86	1.01±0.73	3.537	0.247
治疗 1 月	2.46±0.42	1.35±0.44	5.914	0.016
治疗 6 月	2.75±0.62	1.54±0.54	3.876	0.024
治疗 12 月	2.69±0.55	1.62±0.69	4.985	0.013
APTT(s)				
治疗前	25.9±5.9	28.9±7.8	3.543	0.176
治疗 1 月	29.3±7.1	45.5±5.3	4.672	0.034
治疗 6 月	30.5±6.8	47.7±6.1	5.276	0.028
治疗 12 月	32.4±8.3	48.1±8.2	4.763	0.016

2.3 达比加群酯组和对照组患者肝功能及肾功能比较

两组患者治疗前及治疗后 1 月、6 月、12 月的肝功能及肾功能比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 3)。

2.4 达比加群酯组和对照组患者出血事件比较

术后随访 12 月,与对照组比较,达比加群酯组出血事件显著下降 ($P < 0.05$, 表 4)。

表 3. 两组患者肝功能、肾功能比较

Table 3. Comparison of liver function and renal function between two groups

项目	对照组	达比加群酯组	χ^2/t	<i>P</i>
谷丙转氨酶(U/L)				
治疗前	38.9±11.9	35.9±13.2	0.812	0.422
1 月	40.9±16.2	38.9±11.2	0.783	1.347
6 月	42.3±18.5	40.9±15.8	0.935	0.425
12 月	44.2±14.6	42.9±14.7	1.247	1.318
谷氨酰转肽酶(U/L)				
治疗前	63.2±29.2	68.9±33.7	0.762	0.453
1 月	66.4±27.3	72.9±28.4	1.542	1.176
6 月	72.1±22.7	75.9±25.5	0.563	0.142
12 月	78.9±24.6	72.9±29.2	2.764	0.275
肌酐(μmol/L)				
治疗前	97.3±32.1	88.9±28.6	3.764	0.143
1 月	112.3±24.9	99.1±33.2	2.763	0.226
6 月	109.3±35.8	104.2±24.5	2.514	0.562
12 月	115.3±29.7	107.9±26.4	4.892	1.394
尿酸(μmol/L)				
治疗前	398.6±88.3	334.2±78.6	3.897	0.476
1 月	435.7±72.3	403.5±68.7	4.872	0.539
6 月	448.8±68.2	426.6±73.9	5.432	0.764
12 月	467.8±65.2	486.6±73.5	3.897	0.532
尿素氮(mmol/L)				
治疗前	6.4±4.2	7.8±3.4	1.256	0.084
1 月	7.6±5.1	8.8±2.2	2.573	0.146
6 月	8.1±6.5	8.2±4.6	4.682	0.341
12 月	9.2±5.9	8.9±5.7	1.354	0.065

表 4. 两组患者出血事件比较

Table 4. Comparison of bleeding events between two groups

项目	<i>n</i>	对照组	达比加群酯组
TIMI 大出血[例(%)]	70	3(4.29)	0(0.00)
TIMI 轻微出血[例(%)]	70	16(22.86)	8(11.43)
出血发生率[例(%)]	70	19(27.14)	8(11.43)
χ^2		5.552	
<i>P</i>		0.018	

2.5 达比加群酯组和对照组患者血栓栓塞事件比较

术后随访 12 月,与对照组比较,达比加群酯组血栓栓塞事件显著下降($P<0.05$,表 5)。

表 5. 两组患者血栓栓塞事件比较

Table 5. Comparison of thromboembolic events between two groups

项目	达比加群酯组	对照组
缺血性脑卒中(例)	1	4
支架内血栓形成(例)	0	2
肺栓塞(例)	0	0
体循环栓塞(例)	2	3
栓塞发生率[例(%)]	3(4.28)	12(12.86)
χ^2	6.048	
<i>P</i>	0.014	

3 讨论

在国内外很多大型试验中已经证实,对于冠心病 PCI 合并心房颤动的患者,术后 4 周给予三联抗栓治疗,此后给予双联抗栓治疗至 12 个月,可以有效预防支架内血栓及再狭窄形成,同时有效降低缺血性脑卒中及体循环栓塞。但是冠心病 PCI 合并心房颤动的患者中,有相当一部分人同时存在高出血风险,如何更加安全有效的联合抗凝及抗血小板药物治疗,并且不增加出血风险,成为目前热点问题。

目前抗凝药物主要分为华法林及新型抗凝药物。华法林作为抗凝治疗的传统药物,有其自身的优点,同时又存在无法解决的缺点。华法林是属于香豆素类抗凝剂的一种,可以抑制维生素 K 参与的凝血因子 II、VII、IX、X 的在肝脏的合成,从而发挥抗凝作用,且抗凝效果持续^[4]。但是华法林半衰期长^[5],而且抗凝效果稳定性差,因此患者需要定期复查 INR,以确保华法林的抗凝效果,很多患者因为不能坚持定期测量 INR,而放弃治疗。达比加群酯是新型抗凝药物的代表,是一种新型合成的直接凝血酶抑制剂,属于非肽类的凝血酶抑制剂^[6],而且它的抗凝作用稳定^[7],与剂量相关,极少受到其他药物及食物的影响,不需要监测凝血功能。很多大型试验和指南已经证实达比加群能更加有效降低缺血性脑卒中及体循环栓塞,而且出血风险低,更加适合心房颤动患者长期应用^[8]。

本试验主要着重于观察达比加群酯联合抗血小板药物治疗冠心病 PCI 合并心房颤动高出血风险患者的安全性及有效性。通过试验结果证实,达比加群酯组与对照组治疗前后对比,两组患者的血小板计数、血浆 D 二聚体、FIB 均有所下降,差异无统计学意义。达比加群酯组治疗前后 APTT 变化显著,与对照组比较,差异有统计学意义;对照组治疗

前后 INR 变化显著,且维持在达标水平(2.0 ~ 3.0),与达比加群酯组比较,差异有统计学意义。进一步证实可以通过监测 APTT 来调整达比加群酯剂量,监测 INR 来调整华法林剂量,避免过量服用,降低出血事件的发生。同时两组患者连续监测肝功能及肾功能 12 月,均无明显变化,对比差异无统计学意义。结合上述结果,达比加群酯与华法林均对凝血功能起到有益的抗凝效果,同时并不影响肝功能及肾功能,安全性良好。

两组入选患者均给予规律抗栓治疗并随访 12 月,达比加群酯组血栓栓塞事件及出血事件发生率均显著低于对照组,进一步说明达比加群酯与华法林比较,显著降低血栓栓塞风险,同时有效降低出血事件的发生。

综上所述,在冠心病 PCI 合并心房颤动高出血风险患者抗栓治疗中,联合应用抗血小板药物与达比加群酯,抗凝作用稳定^[9],无需监测凝血功能,与华法林对比,在更有效降低血栓栓塞风险的同时,出血事件也显著降低,进一步证实达比加群酯安全性及有效性均优于华法林^[10],推荐使用。但本试验样本量较少,仍需进一步研究。

[参考文献]

- [1] 中华医学会心血管病学分会. 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016)[J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45(5): 359-376.
- [2] McIntyre WF, Healey J. Stroke prevention for patients with atrial fibrillation: beyond the guidelines[J]. J Atr Fibrillation, 2017, 9(6): 1475.
- [3] Oertel LB, Fogerty AE. Use of direct oral anticoagulants for stroke prevention in elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. J Am Assoc Nurse Pract, 2017, 29(9): 551.
- [4] 张澍, 杨艳敏, 黄从新, 等. 中国心房颤动患者卒中预防规范(2017)[J]. 中华心律失常学杂志, 2018, 22(1): 17-30.
- [5] 孙小强, 李姮, 张香玲, 等. 利伐沙班、达比加群酯和华法林用于高龄非瓣膜性心房颤动病人抗凝治疗的有效性和安全性对比研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(3): 411-413.
- [6] Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with Dabigatran after PCI in atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2017, 377(16): 1513-1524.
- [7] Falk V, Baumgartner H, Bax JJ, et al. 2017 ESC /EACTS guidelines for the management of valvular heart disease[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2017, 52(4): 616-664.
- [8] 周元, 许邦龙, 高峰. 心房颤动合并冠心病冠状动脉介入治疗术后达比加群酯抗凝治疗的有效性及安全性研究[J]. 安徽医药, 2019, 23(4): 657-661.
- [9] 赵丹, 周鹏. 冠心病合并心房颤动患者 PCI 术后两联与三联抗血栓治疗安全性和有效性的 META 分析[J]. 临床心血管病杂志, 2019, 35(3): 210-214.
- [10] 李晓桦, 计秋旖, 沈赞. 非瓣膜性心房颤动患者应用达比加群相关出血事件的危险因素分析[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(6): 645-649.

(此文编辑 朱雯霞)